



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Fréquence et étiologies des hyperdensités osseuses

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2019 à 18 h 00

au Pôle Formation

Par Aurore NOTTEZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Monsieur le Docteur Georges LION

Madame le Docteur Isabelle LEGROUX-GEROT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

DMO	Densité minérale osseuse
DXA	Absorptiométrie biphotonique à rayons X
SAPHO	Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite
POEMS	Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes
IMC	Indice de Masse Corporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis
AVP	Accident de la Voie Publique
OTC	Ornithine Transcarbamylase
IGF	Insulin Growth Factor

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	1
A.	Définition et prévalence de l'hyperdensité osseuse	1
B.	Causes artéfactuelles et localisées	2
C.	Les hyperdensités osseuses généralisées et acquises	4
D.	Les hyperdensités osseuses génétiques	5
E.	Diminution de la résorption osseuse : les ostéopétroses	6
1.	Données cliniques, épidémiologiques et génétiques	6
2.	Les ostéopétroses de transmission autosomique dominante.....	7
3.	Un exemple d'ostéopétrose de transmission autosomique récessive : le déficit en anhydrase carbonique de type 2	7
F.	Augmentation de la formation osseuse	8
1.	Sclérostéose et maladie de van Buchem.....	8
2.	Mutations gain-de-fonction de LRP5	9
G.	Objectifs de l'étude	10
II.	MATERIELS ET METHODES	10
A.	Population.....	10
B.	Objectifs de la recherche	10
1.	Objectif principal	10
2.	Objectif secondaire	11
C.	Recueil de données.....	12
1.	Origine des données.....	12
2.	Stockage des données	13
3.	Nature des données	14
D.	Méthode d'analyse des données	15
III.	Résultats	17
1.	Fréquence des hyperdensités osseuses	17
2.	Etiologies des hyperdensités osseuses.....	20
IV.	Discussion	30
V.	Conclusion	35
VI.	Bibliographie.....	36
VII.	Annexes.....	40

I. INTRODUCTION

Une hyperdensité osseuse ou ostéocondensation peut être suspectée devant une opacité radiographique mais la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est beaucoup plus précise pour confirmer ce diagnostic en quantifiant cette augmentation de la DMO. En pratique, il n'est pas exceptionnel de trouver une hyperdensité osseuse lors de la mesure de DMO par DXA. S'il s'agit le plus souvent d'une origine artéfactuelle au rachis chez le sujet âgé (arthrose ± associée à une scoliose). Il ne faut pas méconnaître les causes locales ou généralisées (acquises ou génétiques) d'hyperdensité osseuse. Enfin, un certain nombre d'hyperdensités osseuses reste actuellement inexpliqué même si la génétique a permis d'identifier certaines maladies monogéniques (mutations des gènes codant pour la protéine SOST ou encore pour le corécepteur LRP5) responsables de ces hyperdensités osseuses (*High Bone Mass* pour les anglo-saxons) (1–3).

A. Définition et prévalence de l'hyperdensité osseuse

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'hyperdensité osseuse. Différents seuils ont été proposés. En 2005, Michael Whyte (4) a proposé la définition suivante : Z-score $> +2,5$. Jusqu'alors, les cas cliniques et les séries de cas rapportés, qui correspondent à la majorité des publications sur ce sujet, ont utilisé des seuils différents pour définir l'hyperdensité osseuse. Récemment, une étude britannique (5) regroupant 15 centres, avec un total de 335 115 DMO, a évalué la prévalence de l'hyperdensité osseuse en proposant comme seuil diagnostique un T-score et/ou un Z-score $\geq +4$ que ce soit au rachis et/ou à la hanche. Avec cette définition, les auteurs de cette étude ont trouvé une prévalence de l'hyperdensité osseuse de 5/1000 (5). La moitié des cas d'hyperdensité osseuse était liée à une arthrose rachidienne. Après avoir éliminé les causes évidentes d'hyperdensité osseuse en utilisant le seuil de +4 (arthrose,

hyperostose, syndesmophytose, calcifications vasculaires ...), ils ont au sein de la population présélectionnée utilisé des seuils différents pour retenir le diagnostic d'hyperdensité osseuse diffuse et inexpliquée : (a) L1 Z-score $\geq +3,2$ et hanche totale Z-score $\geq +1,2$ OU (b) hanche totale Z-score $\geq +3,2$ et L1 Z-score $\geq +1,2$ (5). Le seuil de +3,2 optimisait la discrimination entre remaniements artéfactuels et hyperdensités osseuses « vraies ». La vertèbre L1 a été choisie car moins exposée aux remaniements dégénératifs que les vertèbres sous-jacentes. Une densité élevée était nécessaire à la fois à la hanche totale et au rachis pour ne retenir que les cas d'hyperdensités osseuses diffuses.

B. Causes artéfactuelles et localisées

La lecture du compte-rendu de DMO associée aux images permet dans un bon nombre de cas de retrouver une étiologie artéfactuelle à l'hyperdensité osseuse que ce soit en raison de remaniements dégénératifs (arthrose rachidienne \pm scoliose), de syndesmophytes ou encore en lien avec une hyperostose vertébrale ou du matériel (prothèse vasculaire, vertébroplastie...) ou encore des calcifications vasculaires (aorte abdominale) (6,7). Dans l'étude britannique multicentrique évoquée précédemment, environ 50% des cas d'hyperdensité osseuse était en rapport avec des remaniements dégénératifs (5). D'autres causes localisées d'hyperdensité osseuse sont à évoquer en fonction du contexte clinique en cas de métastases condensantes (cancers de la prostate, du sein...), d'une maladie de Paget ou encore d'une dysplasie fibreuse (8–10). Les différentes causes artéfactuelles et localisées sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Principales causes des hyperdensités osseuses acquises et artéfactuelles

Causes artéfactuelles
Arthrose rachidienne (zygapophysaire) ± scoliose associée
Spondylarthrite ankylosante (syndesmophytes)
Hyperostose vertébrale engainante (maladie de Forestier)
Calcification vasculaire (aorte abdominale)
Cimentoplastie, ostéosynthèse rachidienne
Causes acquises (locales)
Vertèbre(s) ivoire(s) : maladie de Paget, SAPHO, sarcoïdose, lymphome...
Métastases osseuses condensantes (prostate, sein...)
Syndrome POEMS
Causes acquises (généralisées)
Fluorose
Ostéodystrophie rénale
Acromégalie
Mastocytose
Myélofibrose
Hépatite C
Myélome condensant
Ostéomalacie axiale
Obésité morbide (IMC \geq 40 kg/m ²)

SAPHO : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite

POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes

C. Les hyperdensités osseuses généralisées et acquises

Les causes d'hyperdensités osseuses généralisées et acquises sont nombreuses et variées (tableau 1). Elles peuvent être liées à des anomalies :

- nutritionnelles comme les fluoroses (consommation excessive de thé, de pâte dentifrice, ingestion chronique d'eau de Vichy Saint Yorre, prise de fluor à visée thérapeutique autrefois...) (11),
- métaboliques comme l'ostéosclérose diffuse à prédominance axiale en cas d'ostéodystrophie rénale avec parfois un aspect typique en maillot de rugby (*The rugger jersey spine sign*) sur les vertèbres (12,13),
- endocriniennes comme dans l'hypoparathyroïdie chronique et les pseudo-hypoparathyroïdies (14),
- hématologiques comme pour la mastocytose et les syndromes myéloprolifératifs (15,16),
- néoplasiques pour les leucémies, les lymphomes, les ostéocarcinomes diffusés (atteinte osseuse métastatique diffuse) de néoplasme solide et les exceptionnels myélomes condensants (17–20)
- ou encore infectieuses comme dans l'ostéosclérose diffuse liée à l'hépatite C (21,22).

Il y a d'autres causes exceptionnelles d'hyperdensités osseuses diffuses et acquises comme par exemple l'ostéomalacie axiale (environ 20 cas rapportés) (23,24). Enfin, pour certains auteurs, l'obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²) pourrait être en cause dans certains cas d'hyperdensité osseuse (25). En effet, l'obésité surestime la DMO et certains cas d'hyperdensité osseuse pourraient être expliqués, au moins en partie, par l'obésité morbide.

D. Les hyperdensités osseuses génétiques

Il existe différentes maladies génétiques entraînant une hyperdensité osseuse. Les principales sont les ostéopétroses et les maladies liées à une mutation du gène SOST ou du corécepteur de Wnt, LRP5 (*LDL-R-Related Protein 5*). Cependant, l'atteinte osseuse (quantitative et qualitative) de ces différentes maladies a un retentissement variable sur la résistance osseuse et le risque fracturaire alors que la DMO est en général très élevée (Z-scores $\geq +6$ à la hanche et au rachis lombaire). La distinction entre ces différentes maladies peut se faire selon le risque fracturaire (augmenté ou diminué) mais aussi en fonction des perturbations du remodelage osseux (3,9).

Il y a également certaines pathologies condensantes associées à la fois avec une perturbation de la formation et de la résorption osseuse comme (i) la maladie de Camurati-Engelmann (plus de 300 cas rapportés) caractérisée par une hyperostose des os longs, du crâne, de la colonne vertébrale et du pelvis (mutations du gène TGF β 1) (26) et (ii) la dysplasie hémato-diaphysaire de Ghosal (DHDG, prévalence $< 1/1\ 000\ 000$, mutations du gène TBXAS1 codant pour la thromboxane synthase) caractérisée par une hyperdensité osseuse et une anémie arégénérative corticosensible (27). La DHDG a été décrite dans plusieurs familles non apparentées d'origine indienne et du Moyen-Orient. On citera également (iii) l'ostéomésopycnose extrêmement rare (moins de 5 familles ont été rapportées, principalement en France) qui se manifeste par une sclérose en aires de l'axe squelettique (diagnostic différentiel avec la maladie d'Albers-Schönberg) et dont le mécanisme génétique demeure inconnu (28) et (iv) l'ostéopathie striée - sclérose crânienne (OSSC) liée à l'X (29,30). L'OSSC est caractérisée par des striations longitudinales des métaphyses des os longs, une sclérose des os crânio-faciaux, une macrocéphalie, une fente palatine et une perte auditive (moins de 100 cas rapportés). L'OSSC est liée à des mutations sur le gène WT2 du

chromosome X (AMER1), un répresseur de la signalisation Wnt (voie β -caténine impliquée dans le contrôle des gènes ciblés dans le noyau cellulaire) (29).

E. Diminution de la résorption osseuse : les ostéopétroses

Les ostéopétroses correspondent à un phénotype partagé par de nombreuses anomalies génétiques (perte de fonction de CLCN7, de PLEHKM1, de RANKL, de TCIGR1...) ce qui permet d'expliquer les présentations cliniques extra-osseuses très variables (troubles de la croissance, perturbations hématologiques, troubles de l'audition, de la vision, de la dentition, compressions neurologiques, diminution de l'espérance de vie...) (31,32).

1. Données cliniques, épidémiologiques et génétiques

Les types d'ostéopétrose sont en général classés en fonction de leur sévérité clinique. Cela va donc des formes sévères ou malignes (« formes infantiles » parfois d'évolution fatale) à des formes modérées (« formes intermédiaires ») voire asymptomatiques ou bénignes (« formes adultes »). Il y a une vaste hétérogénéité de présentation clinique de ces maladies parfois même au sein de la même famille. La présence de signes extra-osseux tels qu'une atteinte neurodégénérative, un retard mental, une atteinte cutanée, des anomalies de l'immunité, une acidose tubulaire rénale doit être recherchée car ces signes orientent vers des formes cliniques particulières d'ostéopétrose (31). La plupart des gènes en cause dans l'ostéopétrose codent pour des protéines impliquées dans le contrôle du pH intra et extracellulaire de l'ostéoclaste, jouant un rôle déterminant dans le processus d'acidification des lacunes de résorption (9). La génétique permet de classer les ostéopétroses en 3 catégories :

- la forme autosomique récessive ou *Autosomal Recessive Osteopetrosis* (ARO) (incidence dans la population générale de 1 pour 250 000) qui est la forme la plus sévère avec quelques formes de sévérité intermédiaire (IRO) beaucoup plus rares (9),

- la forme autosomique dominante ou *Autosomal Dominant Osteopetrosis* (ADO) qui est la plus fréquente (incidence dans la population générale de 5 pour 100 000) (33),
- la forme liée à l’X ou *X-linked Osteopetrosis* (XLO) avec seulement quelques cas décrits dans la littérature associés à une dysplasie ectodermique avec lymphœdème et immunodépression (34,35).

2. Les ostéopétroses de transmission autosomique dominante

Lorsque le diagnostic est porté à l’âge adulte, il s’agit des ostéopétroses de transmission autosomique dominante (ADO) historiquement divisées en type 1 (ADO1) et type 2 (ADO2). Il s’est avéré que l’ostéopétrose de type 1 (environ 30 cas décrits dans la littérature) était liée à une mutation gain-de-fonction du gène du corécepteur LRP5 et n’était donc pas liée à une diminution de la résorption osseuse. Cette maladie n’est pas associée à une augmentation du risque fracturaire et il est légitime de ne plus la considérer comme une ostéopétrose (31). L’ostéopétrose de type 2 (ou maladie d’Albers-Schönberg) est l’ostéopétrose la plus fréquente chez l’adulte. Elle est causée par une mutation de CLCN7 (codant pour une protéine de transport du chlore vers la lacune de résorption ostéoclastique) avec une pénétrance variable et un spectre de présentation clinique étendu allant de la découverte fortuite d’anomalies radiographiques chez un patient asymptomatique jusqu’à des formes létales en passant par des patients présentant des fractures multiples (36). Cette ostéopétrose de type 2 est caractérisée radiologiquement par l’épaississement des plateaux vertébraux avec l’aspect classique de colonne vertébrale en « maillot de rugby » ou « vertèbres sandwich » et du bassin « d’os dans l’os ».

3. Un exemple d’ostéopétrose de transmission autosomique récessive : le déficit en anhydrase carbonique de type 2

Le déficit en anhydrase carbonique de type 2 associe des anomalies dentaires, une ostéopétrose, des calcifications des noyaux gris centraux ainsi qu’une acidose tubulaire

d'origine rénale (37). Les présentations cliniques sont très variables avec parfois des fractures des os longs périphériques. Il n'y a pas toujours de retentissement sur la survie des patients atteints de ce type d'ostéopétrose (38).

F. Augmentation de la formation osseuse

1. Sclérostéose et maladie de van Buchem

Il s'agit de maladies rares dont les premières descriptions remontent aux années 1950. Le phénotype de ces 2 maladies est assez similaire mais avec quelques différences sur lesquelles nous reviendrons (39). Il s'agit de maladies à transmission autosomique récessive. Dans la sclérostéose, il existe une mutation dans le gène codant pour la sclérostine (protéine SOST, inhibitrice de la formation osseuse) entraînant ainsi une perte de fonction alors que dans la maladie de van Buchem, il ne s'agit pas d'une mutation ponctuelle intra-génique mais d'une délétion homozygote de 52 kb en aval du gène codant pour la protéine SOST (40,41). Il y a un peu moins de 100 cas décrits de sclérostéose (majoritairement population Afrikaner descendant de colons néerlandais) et une trentaine de cas de maladie de van Buchem (essentiellement localisés dans un village dans le nord des Pays-Bas) (39). Ces 2 maladies sont l'illustration parfaite que la découverte de maladies monogéniques permet une meilleure compréhension des mécanismes de régulation du métabolisme osseux avec la possibilité à terme de développer de nouvelles voies thérapeutiques (42). La condensation osseuse est généralisée à l'ensemble du squelette. Elles sont caractérisées par une augmentation de la formation osseuse, une augmentation de la résistance osseuse et une nette diminution du risque fracturaire (39). Les DMO de ces patients sont particulièrement élevées : Z-scores au rachis lombaire entre +5,4 et +14,4 et Z-scores au col fémoral entre +5,2 et +12,1 (39,43). L'hypertrophie mandibulaire patente qui apparaît au cours de la puberté en est un signe

caractéristique tout comme l'hypertrophie du crâne pouvant entraîner des compressions neurologiques (40). Les manifestations de la maladie de van Buchem sont considérées comme moins graves que la sclérostéose. De plus, la sclérostéose se caractérise par une grande taille et la présence de syndactylie ce qui n'est pas le cas dans la maladie de van Buchem(39).

2. Mutations gain-de-fonction de LRP5

Il s'agit de mutations des gènes codant pour les protéines *LRP5* entraînant un gain-de-fonction. LRP5 est un corécepteur de la voie de signalisation Wnt impliqué dans la formation osseuse (44). Les mutations de ce gène entravent l'action de SOST et conduisent à des anomalies phénotypiques proches de celles retrouvées au cours de la sclérostéose. L'hypertrophie mandibulaire est caractéristique ; une hypertrophie du crâne et des complications neurologiques ont également été décrites (45). Dans ces maladies monogéniques, les mesures répétées de la densité osseuse permettent d'évaluer l'évolution de la maladie ostéocondensante vers une éventuelle aggravation dans le temps (1,46). Le syndrome de Worth est dû à une mutation du gène *LRP5* (transmission autosomique dominante, description de moins de 10 familles). Les anomalies cranio-faciales se développent durant l'adolescence : front proéminent, hypertrophie mandibulaire, racine du nez élargie, torus palatin (47). A contrario, les mutations inactivatrices de *LRP5* sont en cause dans le syndrome ostéoporose-pseudogliome (prévalence estimée à un cas pour 2 000 000), maladie très rare qui a été à l'origine de la découverte de ce processus fondamental dans la formation osseuse (48). Des mutations inactivatrices du gène *LRP4* entraînant également une hyperdensité osseuse ont également été décrites. Ce corécepteur est un facilitateur de l'action de la sclérostine (49,50).

G. Objectifs de l'étude

Au total, la découverte d'une hyperdensité osseuse lors de la réalisation d'une DMO n'est pas exceptionnelle et les étiologies sont nombreuses. Pour autant, la fréquence des hyperdensités osseuses en France reste inconnue. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la fréquence et les étiologies des hyperdensités osseuses parmi les patients adultes ayant bénéficié de la réalisation d'une DMO au CHU de Lille sur une période de 10 ans (avril 2008 à avril 2018).

II. MATERIELS ET METHODES

A. Population

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, portant sur l'ensemble des patients (hommes et femmes) de 18 ans ou plus ayant bénéficié de la réalisation au CHU de Lille d'une DMO par DXA entre avril 2008 et avril 2018 sur un densitomètre Hologic® (QDR machine, Hologic Inc., Discovery W, Waltham, MA) soit dans le service de rhumatologie, soit dans le service de médecine nucléaire. Il n'y avait pas de limite d'âge supérieure.

Dans le cadre d'une étude rétrospective (exclue du cadre de la loi Jardé), une déclaration d'un traitement informatique a été réalisée (Autorisation CNIL DEC18-349). Pour l'information individuelle du participant, elle se fait via le dossier d'admission du participant.

B. Objectifs de la recherche

1. Objectif principal

Evaluer la fréquence des hyperdensités osseuses parmi les patients adultes (hommes et femmes ≥ 18 ans) ayant bénéficié de la réalisation d'une DMO sur un appareil de marque Hologic® entre avril 2008 et avril 2018.

Critère d'évaluation principal:

L'hyperdensité osseuse était définie en cas de T et/ou Z-score $\geq +4$ sur au moins 1 site de mesure (rachis lombaire (L1 à L4) ET hanche (col fémoral et hanche totale)), après évaluation de la DMO en g/cm².

Il fallait au moins 2 vertèbres lombaires adjacentes évaluables pour prendre en considération la mesure de la DMO. Pour la hanche, les mesures réalisées à la hanche non dominante (gauche) ou à la hanche dominante (droite) par défaut (prothèse de hanche à gauche par exemple) ont été prises en considération dans notre étude.

La période d'avril 2008 à avril 2018 (10 ans) a été choisie pour obtenir une homogénéité de temps entre les 2 services et pour faciliter la collection des données concernant les patients ayant une hyperdensité osseuse du fait de l'informatisation des dossiers médicaux pour la plupart des patients depuis cette période.

Les courbes de référence suivantes ont été utilisées:

- Pour les femmes, au rachis la courbe IOG et à la hanche la courbe NHANES (51).
- Pour les hommes, au rachis la courbe BMDCS et à la hanche la courbe NHANES.

2. Objectif secondaire

Evaluer les étiologies des hyperdensités osseuses parmi les patients adultes (hommes et femmes ≥ 18 ans) ayant bénéficié de la réalisation d'une DMO sur un appareil de marque Hologic® entre Avril 2008 et Avril 2018.

Critères d'évaluation secondaires :

Déterminer les étiologies des hyperdensités osseuses par 2 étapes successives :

- Examen attentif des résultats de la DMO et de l'imagerie fournie avec les résultats, notamment la morphométrie vertébrale si celle-ci avait été réalisée.

Si cet examen attentif ne permettait pas d'établir un diagnostic évident (arthrose rachidienne ± scoliose, obésité...) alors passage à l'étape suivante :

- Examen attentif du dossier médical des patients ayant une hyperdensité osseuse (relecture intégrale des courriers de consultation et d'hospitalisation, visualisation de l'imagerie et des explorations biologiques).

A noter que 2 examinateurs (AN et JP) ont évalué chacun des dossiers des patients ayant une hyperdensité osseuse. En cas de désaccord sur l'étiologie retenue, les dossiers étaient revus par les 2 évaluateurs pour discussion. Au terme de ces étapes, il était retenu pour chaque patient 2 cas de figure : cause identifiée ou cause inconnue.

C. Recueil de données

1. Origine des données

Etape 1

Une procédure sur chaque densitomètre a permis l'extraction d'un fichier anonymisé recensant les DMO entre avril 2008 et avril 2018. Ce fichier était anonymisé automatiquement grâce aux procédures mises en place par le constructeur Hologic®. Chaque examen comportait un identifiant (mélange de lettre et de chiffre, ex : 1K12090TZY0687188), la date de sa réalisation et les résultats de cet examen. L'examen correspondant ne comportait pas le nom, prénom ou la date de naissance du patient correspondant à cet identifiant. A noter que les T-scores et Z-scores ne figuraient pas dans ce fichier. Les résultats des examens étaient

donnés en g/cm² pour la totalité de la zone évaluée (ex : c'est la valeur en g/cm² pour les 4 vertèbres lombaires qui était fournie).

Etape 2

Ce fichier anonymisé a été transmis à l'investigateur principal pour analyse des données. L'accès au fichier était possible à l'aide d'un mot de passe. Les examens répondant à la définition de l'hyperdensité osseuse ont été sélectionnés (surlignage en jaune) par l'investigateur principal en utilisant les courbes de référence citées précédemment.

1K0C020QI10287188
1K13160SVT0587188
1K153112PH0687188

C'est une analyse par tranche d'âge qui a été réalisée (de 18 à 34,9 ans, de 35 à 39,9 ans, de 40 à 44,9 ans, de 45 à 49,9 ans, de 50 à 54,9 ans, de 55 à 59,9 ans, de 60 à 64,9 ans, de 65 à 69,9 ans, de 70 à 74,9 ans, de 75 à 79,9 ans et ≥ 80 ans) en utilisant des seuils pour chaque tranche d'âge (ex : seuil de 1,401 g/cm² pour un Z-score $\geq +4$ pour une femme entre 45 et 49,9 ans selon les courbes de référence IOG).

Etape 3

L'analyse des dossiers des patients ayant une hyperdensité osseuse et correspondants à l'identifiant surligné en jaune a été réalisée par l'investigateur principal. Pour chaque patient ayant une hyperdensité osseuse, un cahier de recueil des données en ligne (eCRF) était accessible.

2. Stockage des données

Les données recueillies concernant les patients répondants aux critères d'hyperdensité osseuse ont été colligées dans un cahier d'observation disponible en ligne (eCRF) avec identifiant et mot de passe.

3. Nature des données

Les variables d'intérêt pour les patients répondant aux critères d'hyperdensité osseuse regroupaient :

- ✓ L'âge (en années révolues) au moment de la réalisation de la DMO,
- ✓ Le genre,
- ✓ Les initiales du nom et du prénom (la première lettre de chaque),
- ✓ Date de réalisation de l'examen,
- ✓ Poids (kg), taille (cm) et IMC (kg/m²),
- ✓ Présence d'une obésité (oui/non) si $IMC \geq 30$ kg/m²,
- ✓ Pour chaque site d'intérêt (rachis lombaire, col fémoral et hanche totale) : la densité minérale osseuse (g/cm²), les Z-scores et T-scores des sites d'intérêt,
- ✓ Le site de l'hyperdensité osseuse (rachis et/ou col fémoral et/ou hanche totale),
- ✓ L'existence d'autres DMO pour le même patient retrouvant une hyperdensité osseuse et sa date de réalisation,
- ✓ Le diagnostic étiologique : cause identifiée ou cause inconnue,
- ✓ En cas de cause identifiée étaient détaillées en 4 catégories les étiologies suivantes :
 - Les causes artéfactuelles : arthrose et/ou scoliose, Spondylarthrite ankylosante, calcification vasculaire aortique, fracture(s) vertébrale(s), cimentoplastie, hyperostose vertébrale, obésité, matériel d'ostéosynthèse ;
 - Les causes acquises locales : maladie de Paget, SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite aseptique), sarcoïdose, lymphome, métastase osseuse condensante, syndrome POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes*) ;
 - Les causes acquises généralisées : fluorose, ostéodystrophie rénale, acromégalie, mastocytose, myélofibrose primitive, myélofibrose secondaire,

hépatite C, myélome condensant, ostéomalacie axiale condensante, ostéocancérose, hémopathie ;

- Les causes génétiques : ostéopétrose, sclérostéose, maladie de Van Buchem, mutation LRP5 ;

✓ En cas de cause inconnue étaient détaillées :

- Les comorbidités et leur type: transplantation, cardiopathie, endocrinopathie, connectivite ou maladie de système, néphropathie, hépatopathie, hémopathie maligne, cancer avec ou sans métastase osseuse, maladie neurologique, maladie pulmonaire chronique ;
- L'icongraphie disponible au rachis ou à la hanche et les anomalies visibles : VFA (Vertebral Fracture Assessment), radiographie, scanner, IRM. Les examens complémentaires réalisés spécifiquement pour la recherche étiologique de l'hyperdensité osseuse : consultation de génétique, scintigraphie osseuse, prélèvement osseux, TEP-scanner, biologie,

D. Méthode d'analyse des données

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et d'écart-type et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La fréquence de l'hyperdensité osseuse dans la population totale a été décrite avec son intervalle de confiance à 95% (méthode exacte de Clopper-Pearson). Les fréquences de

l'hyperdensité osseuse dans la population selon le sexe et selon l'étiologie ont également été décrites avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Les comparaisons des patients avec et sans hyperdensité osseuse ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux pour la variable qualitative nominale (sexe) et à l'aide d'un test de Cochran-Armitage pour la variable qualitative ordinale (classes d'âge).

Un diagramme de Venn a été produit pour représenter graphiquement la répartition des localisations (rachis, col, hanche) des hyperdensités osseuses. Les tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

Objectif principal : La fréquence des hyperdensités osseuses parmi les patients adultes a été estimée avec son intervalle de confiance à 95% (méthode exacte de Clopper-Pearson, intervalle asymétrique).

Objectif secondaire : La fréquence des étiologies des hyperdensités osseuses a été estimée avec son intervalle de confiance à 95% (méthode exacte de Clopper-Pearson, intervalle asymétrique).

III. Résultats

1. Fréquence des hyperdensités osseuses

Entre avril 2008 et avril 2018 ont été réalisées au CHRU de Lille plus de 28000 examens de DMO. Pour le rachis lombaire, 18229 examens ont été réalisés chez des femmes tandis que 10209 examens ont été réalisés chez des hommes. A la hanche, la répartition était la suivante : 17390 examens pour les femmes et 9857 pour les hommes.

Le nombre total de patients ayant bénéficié d'au moins un examen sur cette période était de 14745 avec 64,2% de femmes. Certains patients ont en effet bénéficié de plusieurs examens au cours de la période de cette étude ce qui explique le différentiel entre le nombre d'examens réalisés et le nombre total de patients ayant eu au moins un examen. Parmi les 14745 patients, 211 d'entre eux avaient un T- et/ou Z-score $\geq + 4$ sur au moins l'un des sites de mesure soit une fréquence de 1,43% [1,25%-1,64%].

Une hyperdensité osseuse était plus fréquemment retrouvée chez les hommes (1,74% [1,41%-2,13%]) que chez les femmes (1,26% [1,04%-1,50%]), $p=0,021$ (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Fréquence de l'hyperdensité pour la population totale¹ et selon le sexe

Genre	Hyperdensité	Pas d'hyperdensité	Total	Fréquence % [IC]
Hommes	92	5190	5282	1,74 [1,41-2,13]
Femmes	119	9344	9463	1,26 [1,04-1,50]
Total	211	14534	14745	1,43 [1,25-1,64]

¹ nombre de patients ayant réalisé une DMO au CHU de Lille entre avril 2008 et avril 2018

La fréquence des hyperdensités osseuses était logiquement associée à l'âge des patients ($p<0.0001$) avec par exemple une fréquence de 0,55% [IC95% : 0,31%-0,90%] avant 40 ans et de 2,32% [IC95% : 1,54%-3,33%] après 80 ans (**tableau 3**).

Tableau 3 : Fréquence des hyperdensités selon l'âge dans la population générale

Tranche d'âge	Oui	Non	Total	Fréquence % [IC]
<40 ans	15	2734	2749	0,55% [0,31-0,90]
40-60 ans	58	5271	5329	1,09% [0,08-1,40]
60-80 ans	110	5348	5458	2,01% [1,66-2,42]
>80 ans	28	1181	1209	2,32% [1,54-3,33]

Les caractéristiques de ces 211 patients (âge moyen de $63,9 \pm 15,5$ ans) sont illustrées dans le **tableau 4**. Il s'agissait majoritairement de femmes (56%), de patients de plus de 55 ans (80%) et la plupart d'entre eux étaient en surpoids (33%) ou obèses (41%). Parmi les motifs de réalisation d'une DMO, le plus fréquent (60% des cas) était la recherche d'une ostéoporose post-ménopausique, masculine ou encore cortico-induite. Les explorations densitométriques dans le cadre de transplantation (filiales des greffes hépatiques et rénales) étaient également fréquentes (11%). Enfin, le motif de réalisation de la DMO restait inconnu chez 19 patients (9%) malgré la relecture intégrale du dossier informatique.

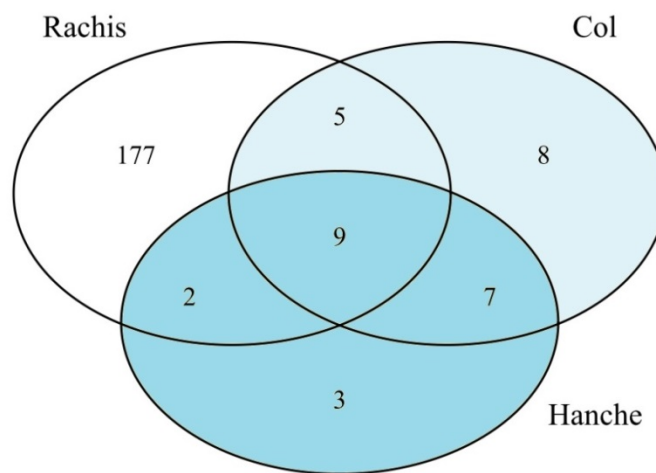
Tableau 4 : Caractéristiques de la population (n=211)

Catégorie	Sous-catégorie	Effectifs	Pourcentage
Genre	Hommes	92	44%
	Femmes	119	56%
Tranches d'âge (ans)	18-34,9	15	7%
	35-39,9	0	0%
	40-44,9	4	2%
	45-49,9	11	5%
	50-54,9	12	6%
	55-59,9	31	15%
	60-64,9	21	10%
	65-69,9	32	15%
	70-74,9	25	12%
	75-79,9	32	15%
	>80	28	13%
Indice de masse corporelle	15-19,9 kg/m ²	8	4%
	20-24,9kg/m ²	42	20%
	25-29,9 kg/m ²	70	33%
	> 30 kg/m ²	87	41%
	NC	4	2%
Motif de réalisation de DMO*	Bilan d'ostéoporose post ménopausique	59	28%
	Bilan d'ostéoporose corticoinduite	31	15%
	Bilan d'ostéoporose masculine	35	17%
	Bilan pré greffe rénale	3	1%
	Bilan post greffe rénale	11	5%
	Bilan pré greffe hépatique	2	1%
	Bilan post greffe hépatique	9	4%
	Autres	42	20%
	Inconnu	19	9%

*DMO : densitométrie osseuse

Une hyperdensité osseuse était retrouvée dans 84% des cas (n=177) au rachis lombaire seul, dans 2% des cas (n=5) à la fois au rachis lombaire et au col fémoral, et seulement dans 1% des cas (n=2) à la fois au rachis lombaire et à la hanche totale (**Figure 1**). Une atteinte isolée à la hanche (col fémoral et/ou hanche totale) était retrouvée dans 8,5% des cas (n=18). Une hyperdensité osseuse « diffuse » (atteinte des 3 sites) était retrouvée chez seulement 9 patients (4%).

Figure 1: Nombre de patients avec un T et / ou Z-score ≥ 4 selon le site étudié



2. Etiologies des hyperdensités osseuses

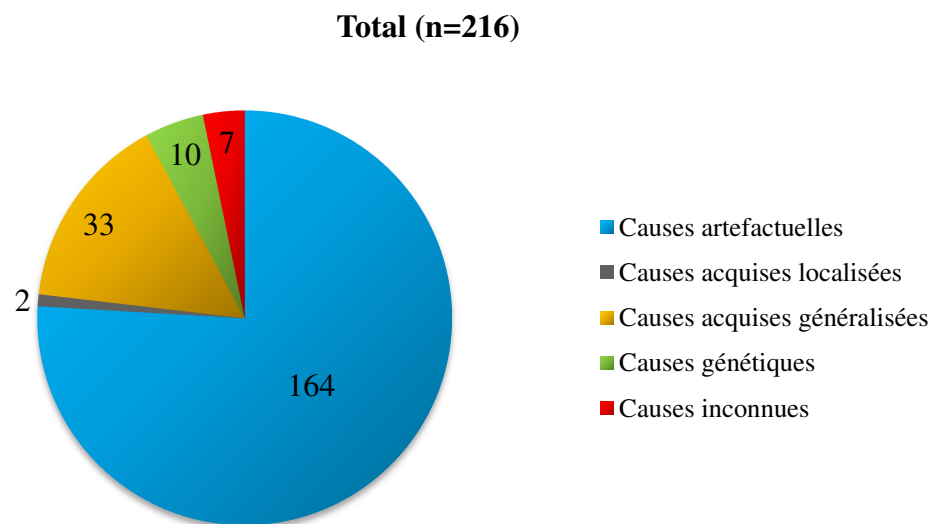
Certains patients avaient plusieurs causes identifiées pouvant augmenter les chiffres densitométriques (n=216 causes retenues au total).

Une cause artéfactuelle était identifiée chez les $\frac{3}{4}$ des patients (n=164, 75%) (**Figure 2**). Parmi les étiologies, on mettait en évidence une majorité d'arthrose rachidienne (n=137, 63%), seule ou associée à d'autres étiologies pouvant majorer les chiffres de DMO (hyperostose vertébrale engainante, fracture vertébrale...) (**Figure 3 de A à D ; Tableau 5**). De façon exceptionnelle, une coxarthrose sévère associée à une obésité chez 1 patient était responsable d'une hyperdensité osseuse ; de même on pouvait identifier dans cette catégorie 3

hyperdensités osseuses « diffuses » (1 patient présentant une arthrose à la hanche et au rachis et 2 patients ayant à la fois une arthrose et une obésité).

Par ailleurs, il y avait 4 patients (uniquement masculins) atteints de spondylarthrite ankylosante (**Figure 3 E et F**), et 8 patients obèses avec un IMC > 35kg/m² sans arthrose associée (3,7%). On notait enfin 2 erreurs d'acquisition (positionnement erroné de la zone d'analyse).

Figure 2: Répartition des différentes étiologies dans la population totale



- On retrouvait une cause acquise « généralisée » dans 15% des cas (n=33) [IC95% : 0,11-0,21] avec une majorité d'ostéodystrophie rénale (n=11) (**Tableau 6, Figure 4**). Les autres causes regroupaient notamment 1 hypoparathyroïdie auto-immune, 1 hypoparathyroïdie post-thyroïdectomie, 2 cirrhoses (**Figure 5**), 1 maladie d'Erdheim Chester et 1 histiocytose langerhansienne (**Figure 6**).

Tableau 5 : Descriptif des causes artéfactuelles (n=164)

Causes	Patients	Femmes	Hommes
Arthrose lombaire (± scoliose)	83	43	40
Arthrose* + obésité	40	32	8
Arthrose + calcifications vasculaires	2	1	1
Arthrose + ostéosynthèse	2	1	1
Arthrose + hyperostose vertébrale engainante	6	2	4
Arthrose + fracture vertébrales	1	1	0
Arthrose + obésité + ostéosynthèse	2	2	0
Arthrose + obésité + calcifications vasculaires	1	0	1
Spondylarthrite ankylosante	4	0	4
Obésité (IMC > 35 kg/m ²)	8	5	3
Matériel d'ostéosynthèse (répartition rachis / hanche)	13 (11 / 2)	10 (8 / 2)	3 (3 / 0)
Erreur d'acquisition	2	2	0
Total	164	99	65

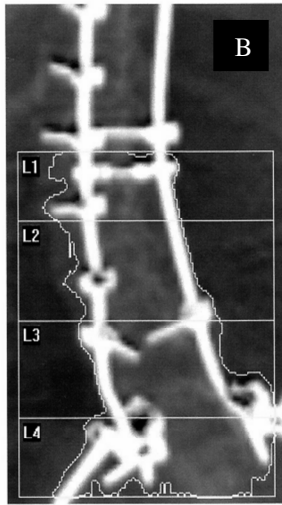
*Arthrose rachidienne sauf pour 1 patient ayant une coxarthrose

Tableau 6: Descriptif des causes acquises généralisées (n=33)

Causes acquises généralisées	Total	Femmes	Hommes
Ostéodystrophie rénale	11	4	7
Acromégalie	1	0	1
Mastocytose	1	0	1
Myélofibrose primitive	5	0	5
Myélofibrose secondaire (thrombocytémie essentielle)	2	1	1
Myélome osseux condensant	1	0	1
Ostéocarcinome (sein, prostate)	5	4	2
Autres causes*	6	3	3

* Une hypoparathyroïdie auto-immune, 1 hypoparathyroïdie post-thyroïdectomie, 2 cirrhoses, 1 maladie d'Erdheim Chester et 1 histiocytose langerhansienne.

Figure 3 : causes artéfactuelles : ostéosynthèse rachidienne (A et B), arthrose et scoliose (C et D), spondylarthrite ankylosante (E et F) (aspects en imagerie (à gauche) et en densitométrie (à droite))



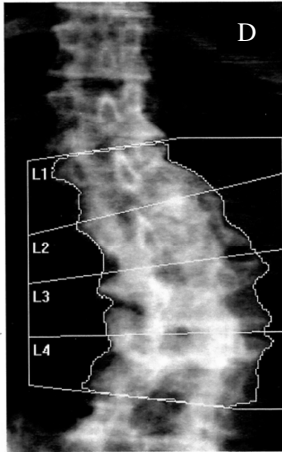
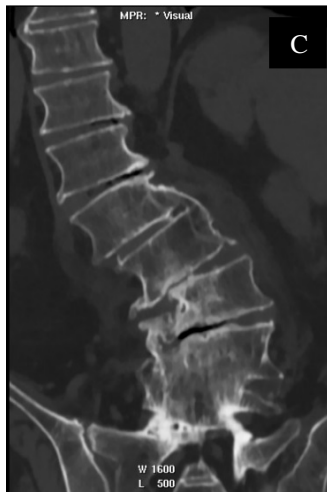
k = 1.148, d0 = 51.4
116 x 140

Information de l'examen :

Date de l'examen : 15 Novembre 2010 ID: A1115
 Type d'examen : x Colonne lombaire
 Analyse: 15 Novembre 2010 14:23 Version 12.6:3
 Colonne lombaire
 Operator: ND
 Modèle : Discovery A (S/N 81360)
 Commentaire :

DXA Results Summary:

Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1	15.45	45.54	2.947		15.9
L2	22.50	49.20	2.187		8.0
L3	26.90	67.85	2.523		10.7
L4	27.16	69.94	2.575		11.4
Total	92.01	232.54	2.527		12.1



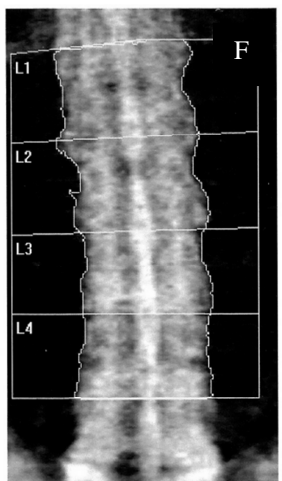
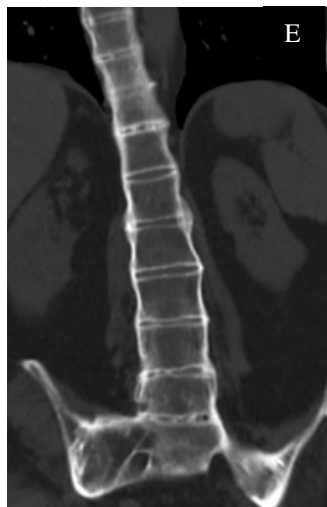
k = 1.144, d0 = 47.4
116 x 123

Information de l'examen :

Date de l'examen : 13 Novembre 2015 ID: A1113
 Type d'examen : a Colonne lombaire
 Analyse: 16 Novembre 2015 10:30 Version 12.6:3
 Colonne lombaire
 Operator: MF
 Modèle : Discovery A (S/N 81360)
 Commentaire :

DXA Results Summary:

Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1	15.40	20.95	1.361	3.2	4.2
L2	18.17	28.43	1.564	4.3	5.4
L3	23.17	38.71	1.671	5.2	6.3
L4	22.72	39.04	1.719	5.2	6.4
Total	79.46	127.13	1.600	4.6	5.8



k = 1.140, d0 = 41.3
116 x 154

Information de l'examen :

Date de l'examen : 24 Avril 2017 ID: A0424
 Type d'examen : a Colonne lombaire
 Analyse: 24 Avril 2017 13:41 Version 12.6:3
 Colonne lombaire
 Operator: SP
 Modèle : Discovery A (S/N 81360)
 Commentaire :

DXA Results Summary:

Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1	24.67	37.03	1.501	4.5	5.4
L2	24.17	40.49	1.675	5.3	6.3
L3	20.51	38.86	1.895	7.2	8.2
L4	22.42	39.78	1.775	5.7	6.8
Total	91.76	156.16	1.702	5.6	6.6

Figure 4 : Patient de 23 ans (IMC= 23,6 kg/m²), aspect radiographique (à gauche) et densitométrique (à droite) d'une ostéodystrophie rénale (transplantation sur néphropathie hypertensive)

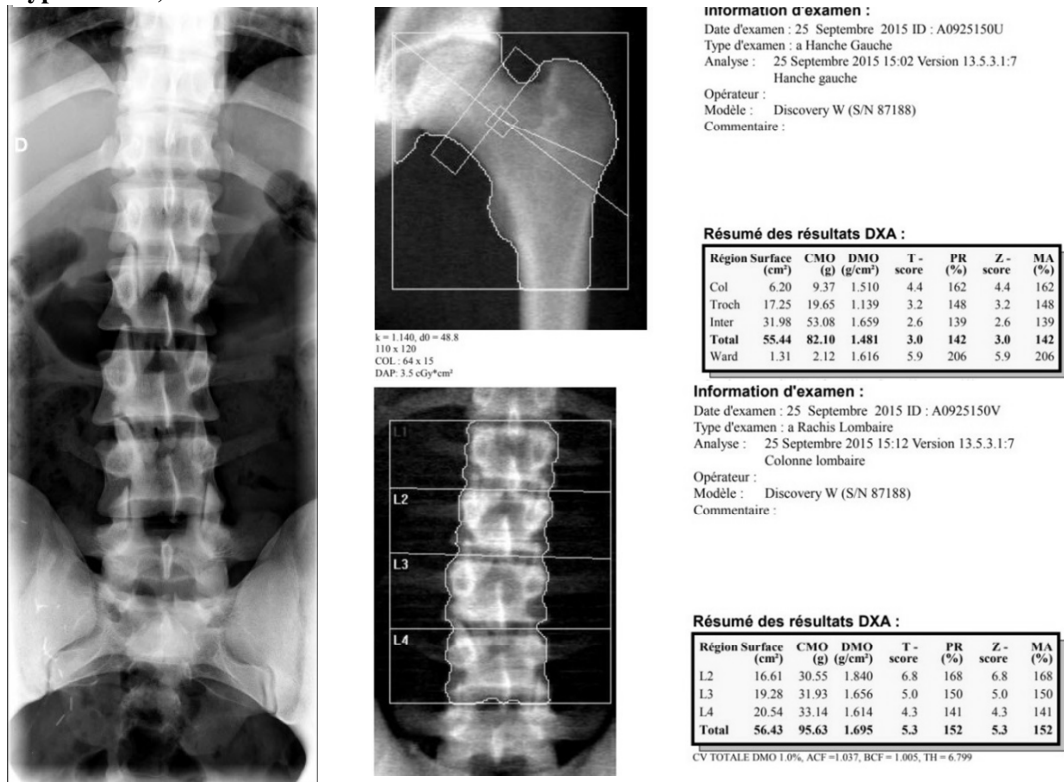


Figure 5 : Patiente de 62 ans (IMC= 29 kg/m²), cirrhose et carcinome hépatocellulaire, bilan pré transplantation. Radiographie du rachis lombaire de face (à gauche) et densitométrie osseuse associée (à droite).

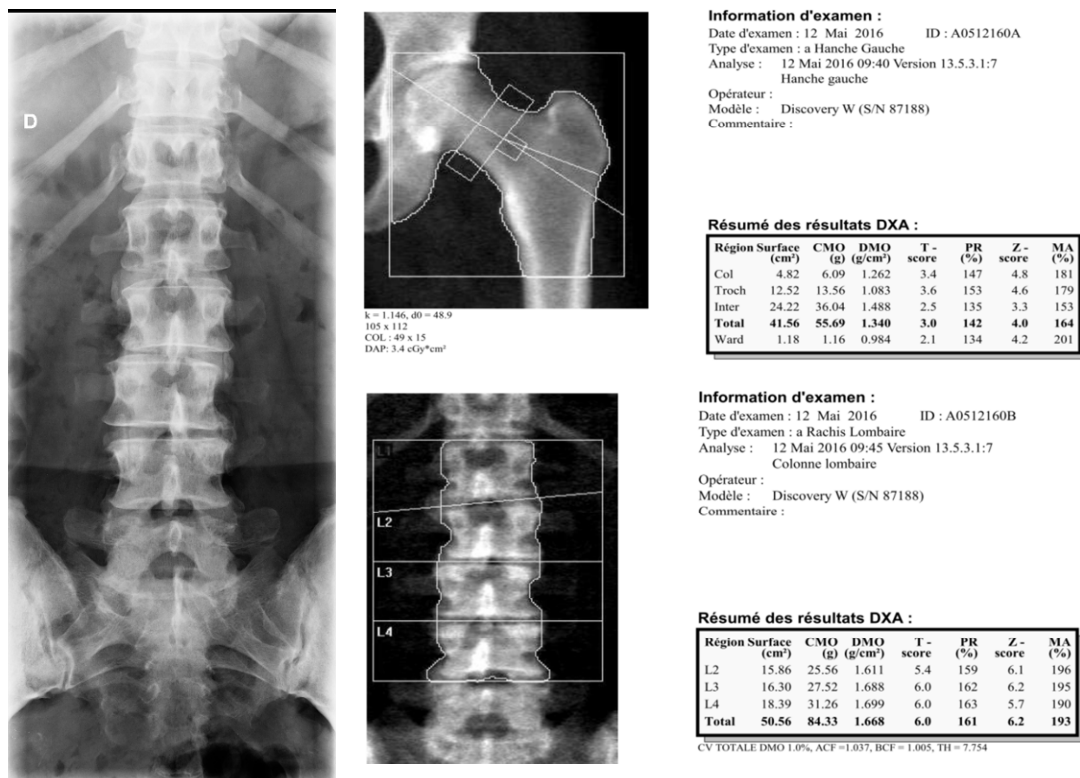
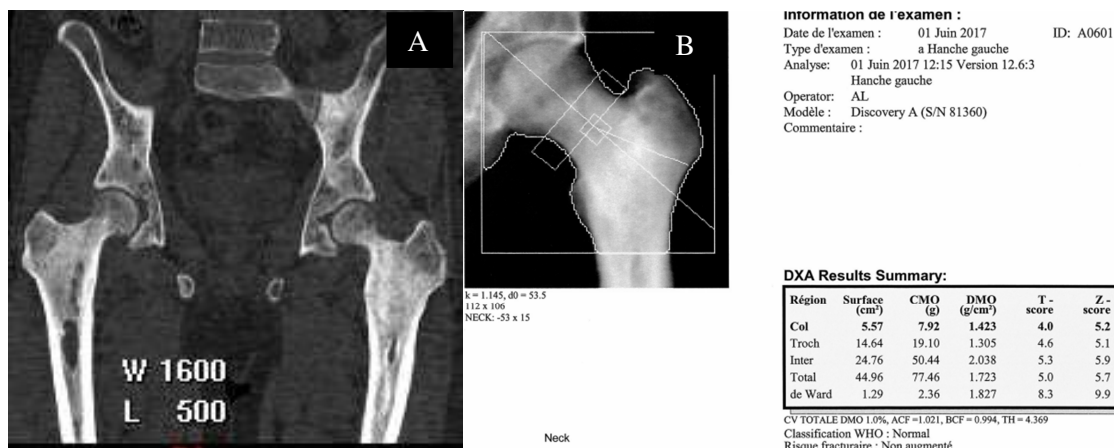
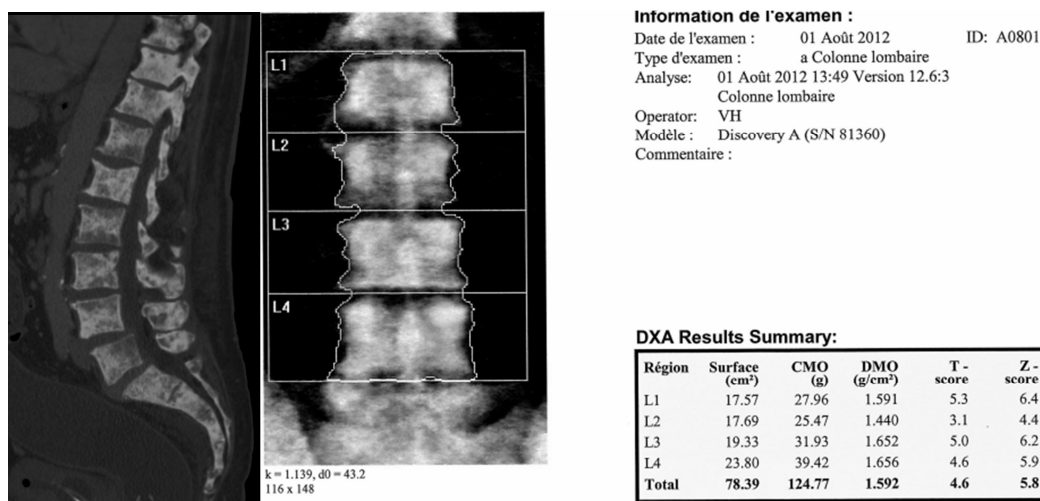


Figure 6 : Aspect radiographique (A) et densitométrique (B) de lésions condensantes d'une histiocytose langerhansienne



- Les causes acquises « généralisées » étaient à l'origine de 5 des 9 hyperdensités osseuses « diffuses » recensées dans cette étude, avec 1 mastocytose, 2 myélofibroses primitives, 1 myélofibrose secondaire et 1 cirrhose compliquée d'un carcinome hépato-cellulaire.
- Les causes acquises « localisées » étaient représentées par des métastases osseuses condensantes au rachis lombaire de néoplasies prostatiques chez 2 patients (**Figure 7**).

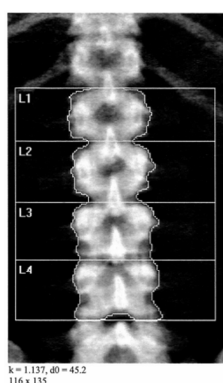
Figure 7 : Métastases osseuses condensantes rachidiennes: coupe scanographique sagittale (à gauche) et densitométrie osseuse (à droite)



➤ Parmi les 10 patients (**Tableau 8**) ayant une cause génétique mise en évidence, un syndrome lipodystrophique a été retenu pour 2 patientes (pas de mutation identifiée). (**Figure 8**) et une maladie de Steinert pour 3 patients (**Figure 9**) en l'absence d'autre cause identifiable :

- La première patiente suivie pour un syndrome lipodystrophique partiel présentait un syndrome d'insulinorésistance sévère associé à une lipoatrophie des membres inférieurs avec répartition facio-tronculaire du tissu adipeux, associé à une neuropathie sensitivomotrice sévère des membres inférieurs et à une surdité. Il existait par ailleurs un contexte dysimmunitaire sous forme d'une cryoglobulinémie mixte polyclonale et d'un antécédent de maladie de Basedow opérée. Le tout évoluait dans un contexte familial similaire.
- La seconde patiente présentait un syndrome lipodystrophique, avec un diabète gestationnel persistant après accouchement (prématuré à 31 semaines d'aménorrhée). Elle souffrait également d'hyperpilosité et avait un antécédent personnel d'obésité. On notait une surdité chez son père et son grand-père.

Figure 8 : Femme de 47 ans, IMC= 26,2 kg/m², syndrome lipodystrophique



Information de l'examen :
 Date de l'examen : 29 Septembre 2014 ID: A0929
 Type d'examen : a Colonne lombaire
 Analyse: 29 Septembre 2014 09:34 Version 12.6.3
 Colonne lombaire
 Operator: VH
 Modèle : Discovery A (S/N 81360)
 Commentaire :

DXA Results Summary:

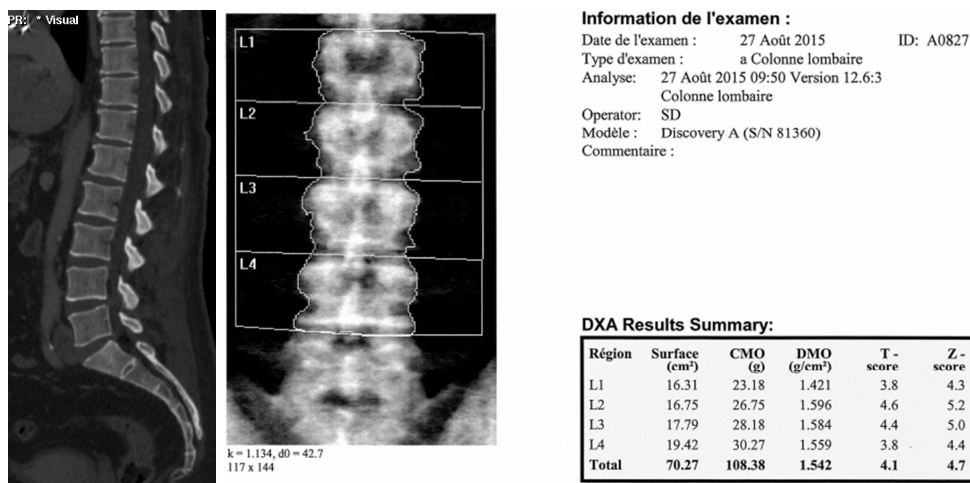
Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1	13.16	16.52	1.255	3.0	3.5
L2	14.15	20.62	1.457	4.0	4.1
L3	14.66	21.79	1.486	4.1	4.0
L4	16.38	23.38	1.427	3.5	3.4
Total	58.36	82.31	1.410	3.8	4.1

- Le premier patient atteint de maladie de Steinert avait un antécédent maternel de maladie de Steinert et 2 enfants porteurs de la mutation. Parmi ses autres

antécédents, on notait un macroprolactinome, un psoriasis, une thyroïdectomie pour goitre multinodulaire.

- La seconde patiente était issue d'un dépistage familial de maladie de Steinert (propositus : son fils). Elle avait pour autres antécédents une mutation de facteur II compliquée d'une embolie pulmonaire, une dyslipidémie, une stéatose hépatique. Il n'y avait pas de dysthyroïdie.
- La troisième patiente présentait des symptômes myotoniques depuis l'adolescence, avec troubles musculaires squelettiques et pharyngés ; elle souffrait également d'infertilité et de troubles de conduction cardiaque. La maladie de Steinert avait été diagnostiquée suite à une détresse respiratoire aiguë d'origine neuromusculaire au décours d'une anesthésie générale.

Figure 9 : Homme de 59 ans, IMC= 23,8 kg/m². Maladie de Steinert: coupe scanographique rachidienne sagittale (à gauche) et densitométrie osseuse (à droite).



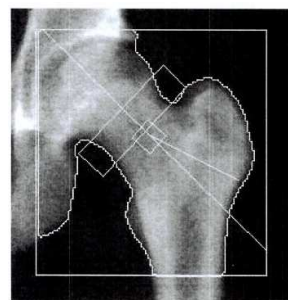
➤ On recensait par ailleurs 1 ostéopétrose avérée et 1 suspicion d'ostéopétrose avec analyse génétique en cours (**Figure 10**).

- Le premier patient était porteur d'une mutation de l'anhydrase carbonique de type 2 (de transmission autosomique récessive), s'exprimant par une ostéopétrose, un

syndrome de Fahr, et une maladie lithiasique (avec acidose tubulaire). On notait une petite taille (164 cm), de multiples antécédents fracturaires (poignets bilatéraux dans l'enfance, tibia-fibula bilatérales pendant l'adolescence et extrémité supérieure du fémur droit à l'âge adulte). Il n'y avait pas d'atteinte des sphères visuelle ou auditive.

- Le second patient est actuellement en cours de bilan pour découverte en 2016 d'une ostéocondensation diffuse suite à un bilan d'obstruction nasale chronique associé à des douleurs du rachis et des 4 membres. Il n'a pas d'autre antécédent particulier personnel ou familial.

Figure 10 : Homme de 30 ans, IMC= 22,8 kg/m². Suspicion d'ostéopétrose en cours de bilan: densitométrie osseuse.



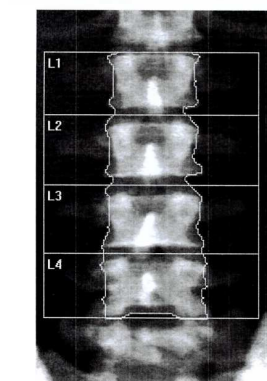
k = 1.140, d0 = 48.7
104 x 109
COL : 55 x 15
DAP: 3.0 cGy*cm²

Information d'examen :

Date d'examen : 07 Décembre 2016 ID : A12071604
Type d'examen : h Hanche Gauche
Analyse : 07 Décembre 2016 09:03 Version 13.5.3.1:7
Hanche gauche
Opérateur :
Modèle : Discovery W (S/N 87188)
Commentaire :

Résumé des résultats DXA :

Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	PR (%)	Z-score	MA (%)
Col	5.78	10.66	1.845	6.9	198	7.1	204
Troch	13.51	26.91	1.991	10.5	259	10.5	260
Inter	23.93	53.20	2.223	5.7	186	5.7	187
Total	43.22	90.78	2.100	7.2	202	7.3	204
Ward	1.31	2.64	2.016	8.7	257	9.0	271



Information d'examen :

Date d'examen : 07 Décembre 2016 ID : A12071605
Type d'examen : h Rachis Lombaire
Analyse : 07 Décembre 2016 09:09 Version 13.5.3.1:7
Colonne lombaire
Opérateur :
Modèle : Discovery W (S/N 87188)
Commentaire :

Résumé des résultats DXA :

Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	PR (%)	Z-score	MA (%)
L1	14.98	26.24	1.752	6.8	174	6.8	174
L2	17.56	31.32	1.784	6.3	163	6.3	163
L3	18.32	33.41	1.824	6.6	165	6.6	165
L4	18.51	33.89	1.831	6.2	160	6.2	160
Total	69.37	124.86	1.800	6.4	165	6.4	165

Tableau 7: Descriptif des causes génétiques

Cause génétique	Total	Femmes	Hommes
Ostéopétrose	2	0	2
Maladie de Steinert	3	2	1
Syndrome lipodystrophique	2	2	0
Hypoparathyroïdie mutation GATA 3	1	1	0
Pseudo-hypoparathyroïdie de type 1a	1	1	0
Rachitisme vitaminorésistant lié à l'X	1	1	0

Tableau 8: Caractéristiques des patients ayant une cause inconnue

Genre	Age (ans)	IMC (kg/m ²)	Site avec T et/ou Z score > 4	Pathologies
Femme	19	16,1	Col fémoral	- Anorexie mentale - Polyarthrite rhumatoïde
Femme	43	20,2	Rachis lombaire	- Nécrose polyépiphysaire d'étiologie indéterminée - Emphysème pulmonaire post tabagique
Femme	68	35,1	Rachis lombaire	- Stéatose hépatique avec anomalie des voies biliaires - Hypothyroïdie - Rhumatisme inflammatoire inclassé
Femme	51	20,6	Rachis lombaire	- Cirrhose biliaire primitive - Post transplantation hépatique x2 - Diabète sur pancréatite post transplantation
Homme	58	28,7	Rachis lombaire	- Post transplantation hépatique, sous Cellcept et Tegretol - Cirrhose éthylique - Hémochromatose génétique - Diabète de type 2
Homme	75	30,9	Rachis lombaire et col fémoral	- Cirrhose sur NASH - Cardiopathie ischémique - Hypogonadisme mixte (hématome crânien post AVP, lésion pituitaire) - Epilepsie post traumatique
Homme	19	25,5	Col fémoral	- Déficit en OTC (ornithine transcarbamylase)

- Parmi les 7 patients dont la cause d'hyperdensité restait inconnue, on recensait 4 femmes et 3 hommes (**Tableau 8**). Quatre patients avaient des anomalies hépatiques associées à d'autres pathologies (3 cirrhoses pré ou post transplantation, et 1 stéatose avec anomalie des voies biliaires).

IV. Discussion

Dans cette étude rétrospective menée au CHU de Lille entre avril 2008 et avril 2018, la fréquence des hyperdensités osseuses était de 1,43% [IC95% : 1,25%-1,64%] en utilisant le seuil d'un T- et/ou Z-score $\geq +4$ sur l'un des sites de mesures. La fréquence des hyperdensités osseuses était plus importante chez les hommes et dans les tranches d'âge les plus élevées.

Les causes artéfactuelles (arthrose \pm scoliose et/ou obésité) étaient majoritaires (3/4 des patients) suivies des causes acquises généralisées (ostéodystrophie rénale, métastases osseuses de néoplasies solides, hémopathies mais aussi cirrhose). Parmi les causes génétiques, 2 patientes avaient un syndrome lipodystrophique tandis que 3 d'entre eux étaient atteints d'une myotonie de Steinert. Enfin, parmi les causes inconnues (n=7), il était retrouvé de façon surprenante une hépatopathie chez 4 d'entre eux.

La seule étude à notre connaissance ayant analysé la fréquence des hyperdensités osseuses a été menée en Grande Bretagne par Gregson C. *et al.* (5). Il s'agit d'une étude ambispective avec analyse rétrospective des bases de données densitométriques (Hologic® et Lunar®) de 13 sites et prospective sur 2 autres sites avec un total de 335 115 examens.

Le seuil de Z-score $\geq +4$ avait été initialement décrit au cours d'une étude faite par Little *et al.* (52) sur les patients atteints d'hyperdensités osseuses dans le cadre de mutations de LRP5. Les auteurs avaient alors remarqué que les Z-scores à la hanche et au rachis des patients ayant la mutation étaient situés au-dessus de la valeur +4. Par extension, Gregson C. *et al.* avaient repris cette valeur seuil dans leur étude pour les T-scores, les machines Hologic® ne gardant

en mémoire que ceux-ci. Ils ont ainsi pu identifier au sein de leur population Hologic® 0,42% de T et/ou Z-scores $\geq +4$.

Il existe donc une différence entre la fréquence des hyperdensités osseuses objectivée sur le site Lillois et celle mise en évidence en Grande-Bretagne (1,43% versus 0,42%). L'une des explications peut être liée au fait que la fréquence dans l'étude Britannique avait été calculée sur le nombre d'examen réalisé et non pas sur le nombre de patients évalués au total. Il pourrait également s'agir d'un effet centre car le CHU de Lille est un centre tertiaire avec un recrutement spécifique de recours et des filières de patients ayant des spécificités (transplantés, maladies rares...).

Par ailleurs, on objectivait dans notre étude environ 75% de causes artéfactuelles, contre 54% dans celle de Gregson *et al.* en reprenant les mêmes étiologies (avec respectivement 63% d'arthrose contre 49%). L'augmentation du nombre de causes artéfactuelles pourrait également être à l'origine d'une fréquence plus élevée des hyperdensités osseuses dans la population Lilloise avec notamment plus d'examen réalisés sur des sites d'ostéosynthèse (environ 6% vs 1,7%).

Parmi les causes artéfactuelles, l'étiologie la plus fréquente était l'arthrose rachidienne \pm associée à des troubles de la statique rachidienne. Il est également intéressant de constater la proportion élevée de patients en surpoids (33,2%) ou obèses (41,2%) au sein de notre population. Il existait également un IMC moyen élevé chez les patients atteints d'hyperdensité osseuse dans l'étude de Gregson *et al.* (5) (IMC : 31,0 kg/m²).

L'association entre IMC élevé et hyperdensité osseuse a déjà été décrite (25,53), mais reste débattue. En effet, l'augmentation des contraintes mécaniques liées au poids pourrait entraîner une augmentation de formation osseuse. Par ailleurs, il existe des limites à l'interprétation d'une densitométrie osseuse chez les patients obèses, inhérentes à la technique de mesure elle-même (basée sur l'atténuation différentielle des rayons X par les différents tissus de

l'organisme) avec une augmentation artéfactuelle de la DMO liée à l'interposition du tissu adipeux notamment à la hanche.

Les causes acquises généralisées représentaient la 2^e cause la plus fréquente des hyperdensités osseuses (11%). Parmi celles-ci, plusieurs causes retrouvées ont déjà été relatées dans la littérature (ostéodystrophies rénales (12,13) myélome osseux condensant (19), myélofibrose (15), mastocytose (16) ...) mais il semblerait que notre étude soit la première à en exprimer la fréquence. Plus de la moitié des patients de notre cohorte présentant une hyperdensité « diffuse » faisaient partie de ce cadre nosologique : parmi eux, on comptait 2 myélofibroses primitives, 1 myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle, 1 mastocytose et 1 cirrhose compliquée d'un carcinome hépato cellulaire.

Une élévation de DMO a déjà été constatée auparavant chez des patients atteints de myélofibrose primitive (15) avec cependant des chiffres moins élevés (Z-score moyen au rachis lombaire à +3,8 et à la hanche totale à +1,8 sur machine Lunar®). De même, certains tableaux d'ostéosclérose axiale ont été décrits chez des patients atteints des mastocytose (corrélés a priori à une maladie plus sévère) (16).

Dans notre étude, nous rapportons les cas de 2 patients ayant une cirrhose commune à l'origine d'une hyperdensité osseuse en l'absence d'autre cause identifiée (dont 1 hyperdensité diffuse). Il est habituellement reconnu que la cirrhose hépatique peut être à l'origine d'une ostéoporose par déficit de sécrétions endocrines lié aux phénomènes de fibrose hépatique (type IGF-1). Cependant, à l'image des ostéoscléroses en contexte d'hépatite C (21,22,54) dont la physiopathologie n'est pas élucidée, il est possible que certains cas de cirrhoses soient également à l'origine d'une hyperdensité osseuse, avec une physiopathologie là encore inconnue. Nous avons par ailleurs retrouvé un certain nombre de cas d'hyperdensités osseuses avec une cause inconnue chez des patients ayant une hépatopathie dont plusieurs cirrhoses.

Les causes génétiques dans notre étude étaient peu fréquentes. Parmi elles, on décrivait 1 cas d'ostéopétrose lié à une mutation de l'anhydrase carbonique de type II (38).

Pour la première fois à notre connaissance, nous rapportons comme causes génétiques d'hyperdensité osseuse 3 patients atteints de maladie de Steinert et deux autres patientes atteints d'un syndrome lipodystrophique.

Aussi appelée dystrophie musculaire de type 1, la maladie de Steinert, de transmission autosomique dominante, est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte et est caractérisée par une atteinte multisystémique (déficit musculaire, troubles cardiaques, cataracte, troubles endocriniens dont hypogonadisme et intolérance aux hydrates de carbone, calvitie précoce) avec un phénotype variable. L'impact osseux de cette pathologie a été très peu analysé. Une seule étude ancienne portant sur 16 patients malades et 20 contrôles (âge et sexe) (55) a comparé les clichés de scanner encéphalique et les DMO au rachis lombaire et à la hanche, rapportant une hyperostose du crâne et une DMO élevée au rachis lombaire chez les patients malades. Ceci pourrait conforter l'existence d'anomalies osseuses dans cette population, qu'il pourrait être intéressant d'explorer par une étude spécifique. La sévérité de l'atteinte pourrait être un déterminant de l'atteinte osseuse.

Nous rapportons dans notre étude 2 patientes atteintes d'un syndrome lipodystrophique présentant une hyperdensité osseuse. Ce groupe de pathologie est habituellement associé à un phénotype de patients ayant des anomalies de répartition du tissu adipeux corporel, un tableau dysmétabolique avec insulino-résistance ; de nombreuses mutations à l'origine de ces anomalies ont été identifiées, avec parfois un retentissement osseux.

Ainsi, Lima *et al.* ont étudié les paramètres biologiques et densitométriques (au rachis, à la hanche et au radius) dans une cohorte de 21 patients atteints d'un syndrome de Berardinelli-Seip (lipodystrophie autosomique récessive, 4 types existants selon la mutation en cause)(56). Parmi eux, 12 avaient un Z-score $\geq +2,5$ à au moins l'un des sites, principalement dans le type

2 (mutation *BSCL2*) ; on constatait par ailleurs un taux sérique de leptine diminué et une insulino-résistance. Des descriptions d'ostéoscléroses chez des patients atteints de lipodystrophies ont également déjà été rapportées (57,58).

L'hypothèse physiopathologique avancée par Lima *et al.* à l'origine d'une hyperdensité osseuse chez ces patients est la suivante :

- La leptine a habituellement un effet anti-ostéogénique et pro-ostéoclastique régulée par les neurones de l'hypothalamus ventro-médian. Ainsi, les taux diminués de leptine identifiés chez ces patients seraient à l'origine d'une augmentation de développement des ostéoblastes et une diminution de l'ostéoclastogénèse (56,59),
- L'insulino-résistance majeure provoque une élévation d'insuline sérique, hormone anabolisante, augmentant la croissance, la prolifération, la différenciation et la survie des ostéoblastes (56,59),
- Enfin, d'autres anomalies comme une augmentation d'IGF-1 via une diminution de sécrétion d'*Insulin-like growth factor binding protein* pourraient intervenir.

L'un des biais de notre étude résidait dans le caractère monocentrique et rétrospectif de l'analyse. Il existait également, comme dans le travail de Gregson *et al.*, un biais de recrutement lié aux motifs de prescription des DMO plus couramment réalisées chez la femme (dépistage de l'ostéoporose post ménopausique) que chez l'homme (évaluation du retentissement osseux en cas de corticothérapie au long cours, troubles endocriniens...). Par ailleurs, au sein de notre étude, les cas étaient relus par 2 lecteurs expérimentés ; l'existence d'un 3^e lecteur, pouvant être consulté pour les cas litigieux, pourrait être discutée pour la réalisation de travaux futurs. Enfin, l'analyse des résultats chez la population des obèses est également discutable ; la création d'une méthode d'interprétation fiable des données en fonction de l'IMC semble indispensable.

Les forces de notre étude résident dans l'originalité du travail, s'intéressant à un sujet peu décrit dans la littérature. Pour la première fois, la fréquence et les causes des hyperdensités osseuses ont été systématiquement étudiées au sein d'une population définie. L'importance de la cohorte initiale et de la durée d'étude ont permis de dégager certaines étiologies, dont l'imputabilité concernant l'augmentation de densité minérale osseuse reste à confirmer.

V. Conclusion

Les hyperdensités osseuses sont des entités relativement fréquentes, et peuvent être provoquées par de nombreuses causes, souvent identifiables après un examen attentif des imageries du patient ainsi que de son anamnèse. Dans la majorité des cas, elles restent artéfactuelles, quelle que soit la catégorie de population étudiée ; il pourrait cependant être intéressant de rester attentif aux autres causes (notamment acquises généralisées et génétiques).

La réalisation d'autres études sur le sujet (notamment une étude française multicentrique en cours) permettra de confirmer ou d'infirmer certaines étiologies retrouvées dans notre étude jusqu'ici non ou peu décrites (maladie de Steinert, lipodystrophies, cirrhoses...), et d'ouvrir ainsi un peu plus le champ de nos connaissances à ce sujet.

VI. Bibliographie

1. Whyte MP, Reinus WH, Mumm S. High-bone-mass disease and LRP5. *N Engl J Med*. 2004;350:2096-9; author reply 2096-2099.
2. Rosen CJ, American Society for Bone and Mineral Research, éditeurs. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8th ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2013. 1078 p.
3. Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, Tobias JH. Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(6):968-85.
4. Whyte MP. Misinterpretation of Osteodensitometry With High Bone Density. *J Clin Densitom*. 2005;8(1):1-6.
5. Gregson CL, Steel SA, O'Rourke KP, Allan K, Ayuk J, Bhalla A, et al. 'Sink or swim': an evaluation of the clinical characteristics of individuals with high bone mass. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):643-54.
6. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:1372-4.
7. Westerveld LA, Verlaan J-J, Lam MGEH, Scholten WP, Bleys RLAW, Dhert WJA, et al. The influence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis on bone mineral density measurements of the spine. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009;48:1133-6.
8. Ustün N, Ustün I, Ozgür T, Atci N, Aydoğan F, Sümbül AT, et al. Diffuse osteosclerosis in a patient with prostate cancer. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014;25:1181-5.
9. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011;78:252-8.
10. Kennedy JG, Donahue JR, Aydin H, Hoang BH, Huvos A, Morris C. Metastatic breast carcinoma to bone disguised by osteopoikilosis. *Skeletal Radiol*. 2003;32:240-3.
11. Joshi S, Hlaing T, Whitford GM, Compston JE. Skeletal fluorosis due to excessive tea and toothpaste consumption. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22:2557-60.
12. Wittenberg A. The rugby jersey spine sign. *Radiology*. 2004;230:491-2.
13. Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. *Eur J Radiol*. 2003;46:85-95.
14. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017;28:463-71.
15. Diamond T, Smith A, Schnier R, Manoharan A. Syndrome of myelofibrosis and osteosclerosis: a series of case reports and review of the literature. *Bone*. 2002;30:498-501.

16. Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1838-41.
17. Cağavi F, Kalayci M, Tekin IO, Numanoğlu G, Cağavi Z, Gül S, et al. Primary spinal extranodal Hodgkin's disease at two levels. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(2):168-73.
18. Ward DE, Fondaw MB, Shroff SK, Reddy VS, Khaled YA. Diffuse osteosclerosis-associated acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30:e3-4.
19. Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, Inwards DJ, Kyle RA. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol.* 1997;56:288-93.
20. Mohamed M, Brain T, Khalafallah A. Dramatic response of diffuse osteosclerosis secondary to multiple myeloma using thalidomide with melphalan and prednisolone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32:e85-87.
21. Hassoun AAK, Nippoldt TB, Tiegs RD, Khosla S. Hepatitis C-Associated Osteosclerosis: An Unusual Syndrome of Acquired Osteosclerosis in Adults. *Am J Med.* 1997;103:70-3.
22. Khosla S, Hassoun AA, Baker BK, Liu F, Zein NN, Whyte MP, et al. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. *J Clin Invest.* 1998;101:2165-73.
23. Demiaux-Domenech B, Bonjour JP, Rizzoli R. Axial osteomalacia: Report of a new case with selective increase in axial bone mineral density. *Bone.* 1996;18:633-7.
24. Cortet B, Bernière L, Solau-Gervais E, Hacène A, Cotten A, Delcambre B. Axial osteomalacia with sacroiliitis and moderate phosphate diabetes: report of a case. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:625-8.
25. Morin S, Leslie WD, Manitoba Bone Density Program. High bone mineral density is associated with high body mass index. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2009;20:1267-71.
26. Bhadada SK, Sridhar S, Steenackers E, Dhiman V, Mortier G, Bhansali A, et al. Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia): reports of an Indian kindred. *Calcif Tissue Int.* 2014;94:240-7.
27. Arora R, Aggarwal S, Deme S. Ghosal hematodiaphyseal dysplasia-a concise review including an illustrative patient. *Skeletal Radiol.* 2015;44:447-50.
28. Maroteaux P. [Osteomesopycnosis. A new autosomal dominant osteosclerosing bone disease (author's transl)]. *Arch Fr Pediatr.* 1980;37:153-7.
29. Holman SK, Daniel P, Jenkins ZA, Herron RL, Morgan T, Savarirayan R, et al. The male phenotype in osteopathia striata congenita with cranial sclerosis. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2397-408.
30. Fradin M, Collet C, Ract I, Odent S, Guggenbuhl P. First case of osteopathia striata with cranial sclerosis in an adult male with Klinefelter syndrome. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2017;84:87-90.

31. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone*. 2008;42:19-29.
32. Yaga U, Panta P. Osteopetrosis. *N Engl J Med*. 2017;376:e34.
33. Bénichou OD, Bénichou B, Copin H, De Vernejoul MC, Van Hul W. Further evidence for genetic heterogeneity within type II autosomal dominant osteopetrosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000;15:1900-4.
34. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Döffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet*. 2002;11:2371-5.
35. Roberts CML, Angus JE, Leach IH, McDermott EM, Walker DA, Ravenscroft JC. A novel NEMO gene mutation causing osteopetrosis, lymphoedema, hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OL-HED-ID). *Eur J Pediatr*. 2010;169:1403-7.
36. Zhang Z-L, He J-W, Zhang H, Hu W-W, Fu W-Z, Gu J-M, et al. Identification of the CLCN7 gene mutations in two Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab*. 2009;27:444-51.
37. Kida E, Palminiello S, Golabek AA, Walus M, Wierzba-Bobrowicz T, Rabe A, et al. Carbonic anhydrase II in the developing and adult human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:664-74.
38. Shah GN, Bonapace G, Hu PY, Strisciuglio P, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*. 2004;24:272.
39. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*. 2017;96:51-62.
40. Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, Dijkers FG, Obee H, Stokroos RJ, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet*. 1998;62:391-9.
41. Balemans W, Patel N, Ebeling M, Van Hul E, Wuyts W, Lacza C, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet*. 2002;39:91-7.
42. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375:1532-43.
43. van Lierop AH, Hamdy NAT, van Egmond ME, Bakker E, Dijkers FG, Papapoulos SE. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013;28:848-54.
44. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346:1513-21.
45. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Bénichou O, Scopelliti D, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet*. 2003;72:763-71.

46. Patel MS, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *N Engl J Med.* 2002;346:1572-4.
47. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalisata congenita. *J Can Assoc Radiol.* 1966;17:67-74.
48. Alonso N, Soares DC, V McCloskey E, Summers GD, Ralston SH, Gregson CL. Atypical femoral fracture in osteoporosis pseudoglioma syndrome associated with two novel compound heterozygous mutations in LRP5. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2015;30:615-20.
49. Leupin O, Piters E, Halleux C, Hu S, Kramer I, Morvan F, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem.* 2011;286:19489-500.
50. Fijalkowski I, Geets E, Steenackers E, Van Hoof V, Ramos FJ, Mortier G, et al. A Novel Domain-Specific Mutation in a Sclerosteosis Patient Suggests a Role of LRP4 as an Anchor for Sclerostin in Human Bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2016;31:874-81.
51. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updated Data on Proximal Femur Bone Mineral Levels of US Adults. *Osteoporos Int.* 1998;8:468-90.
52. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, et al. A Mutation in the LDL Receptor-Related Protein 5 Gene Results in the Autosomal Dominant High-Bone-Mass Trait. *Am J Hum Genet.* 2002;70:11-9.
53. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. 2011;7.
54. Miyamura N, Nishida S, Itasaka M, Matsuda H, Ohtou T, Yamaguchi Y, et al. A case of hepatitis C-associated osteosclerosis: accelerated bone turnover controlled by pulse steroid therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet];*2016.
55. Rodriguez JR, Castillo J, Leira R, Pardo J, Lema M, Noya M. Bone anomalies in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 1991;83:360-3.
56. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, dos Santos MCF, Baracho M de FP, Bandeira F, et al. Bone Density in Patients With Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Is Higher in Trabecular Sites and in Type 2 Patients. *J Clin Densitom.* 2018;21:61-7.
57. Shinya T, Sato S, Akaki S, Ogata T, Kato K, Tone A, et al. Computed tomography findings of congenital generalized lipodystrophy: multiple nodular fatty liver and diffuse sclerosis of bones. *Radiat Med.* 2007;25:484-7.
58. Premkumar A, Chow C, Bhandarkar P, Wright V, Koshy N, Taylor S, et al. Lipoatrophic—Lipodystrophic Syndromes. 2002;8.
59. Lima JG, Lima NN, Nobrega LHC, Jeronimo SMB. Conversations between insulin and bone: Potential mechanism of high bone density in patients with Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *Med Hypotheses.* 2016;97:94-7.

VII. Annexes

Tableau 9 : Récapitulatif des "autres" motifs de réalisation de densitométrie osseuse

Autres motifs de réalisation de DMO	Effectif
Anorexie mentale	1
Bilan d'hypoparathyroïdie	3
Bilan de pseudo-hypoparathyroïdie	1
Bilan de maladie de Steinert	3
Bilan de syndrome lipodystrophique	3
Bilan ostéopore et hormonothérapie (cancer sein et prostate)	8
Bilan pré resurfaçage de hanche	4
Bilan préopératoire chirurgie bariatrique	9
Bilan post opératoire anneau gastrique	1
Bilan de maladie de Parkinson	2
Bilan pré allogreffe (pas de corticothérapie)	1
Bilan de maladie de Paget	1
Bilan d'ostéopétrose	1
Bilan d'ostéocondensation radiographique	1
Bilan de myélofibrose primitive	1
Bilan de déficit en ornithine transcarbamylase	1
Bilan d'hypopituitarisme sur craniopharyngiome	1

Tableau 10 : Caractéristiques des patients atteints d'ostéodystrophie rénale

Genre	Age	IMC	Pathologie rénale	Biologie	Traitements
Homme	65	31.8	Néphropathie diabétique Prégreffe	Aucune	Aucun
Homme	66	27.4	Seconde greffe rénale	PTH= 61 Ca=88 P= 33 25 OH vitD = 44	Prograff Cellcept Solupred
Homme	62	30.1	Néphropathie hypertensive Post transplantation	PTH=43 Ca=99 P=29 25 OH vitD=38 Pal os:7,4	Advagraf Cellcept
Homme	23	23.6	Néphropathie hypertensive Post transplantation	PTH =89 Ca=100 P=37 25OHvitD= 24 Pal os=29,7	Advagraf Cellcept
Homme	62	24.1	Néphropathie diabétique Post transplantation	PTH=82 Ca=101 P=39 25OHvitD=37 Pal os=7,5	Prograf
Femme	55	28.3	Vessie neurologique, méningocèle sacré Post transplantation	Ca=90 P=36	Neoral
Homme	45	26.6	Néphropathie à Ig A Post transplantation	PTH=70 Ca=94 P=33 25OHvitD=43 Pal os=11	Advagraf Cellcept
Homme	56	28.4	Glomérulonéphrite extra membraneuse Post transplantation Parathyroïdectomie	PTH=140 Ca=95 P=20 25OHvitD=35 Pal os= NC	Advagraf Cellcept
Femme	58	28.1	Néphropathie de reflux Non transplantée	PTH=13 Ca=101 P=28 25OHvitD=104 Pal os=8,3 Créat=51	Aucun
Femme	46	25.6	Polykystose rénale Post transplantation Parathyroïdectomie	PTH=57 Ca=73 P=33 25OHvitD= NC Pal os=42.6	Prograf Cellcept
Femme	49	27	Hyalinose segmentaire et focale Post 2 nd greffe rénale Parathyroïdectomie	PTH=4 Ca=56 P= NC 25OHvitD=17 Pal os=10.4	Prograf Cellcept Solupred

PTH: Parathormone (pg/ml); Ca: calcémie (mg/l); P: phosphorémie (mg/l) ; 25OHvitD : 25 hydroxy vitamine D (ng/ml); Pal os: phosphatases alcalines osseuses (µg/l) ; NC : Non connu.

Figure 10: Attestation de déclaration pour étude multicentrique



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC19-249

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Philippe LECA
 Directeur
 Délégation du Système
 d'Information

Guillaume DERAEDT
 Data Protection Officer

Secrétaire
 Tél. 03.20.44.44.26
 Fax : 03.20.44.58.59

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité **Fréquence et étiologies des hyperdensités osseuses par DXA : Etude Française multicentrique**, mis en œuvre en 2019, a bien été déclaré par **Julien PACCOU**, Julien PACCOU, et Pr Bernard CORTET.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 20/05/2019



Toute correspondance devra être adressée à :
 CHRU de Lille
 Département Ressources Numériques
 ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage - rue du Professeur Laguesse
 59037 LILLE Cedex

AUTEUR : Nom : NOTTEZ

Prénom : Aurore

Date de Soutenance : Vendredi 7 juin 2019 à 18h00

Titre de la Thèse : Fréquence et étiologies des hyperdensités osseuses

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : Densité minérale osseuse, hyperdensité osseuse, ostéosclérose, ostéopétrose, myélofibrose

Introduction : Lors de l'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) basée sur l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA), la découverte d'une hyperdensité minérale osseuse (High Bone Mass : HBM) n'est pas exceptionnelle. La fréquence et les étiologies principales des HBM restent cependant mal connues. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la fréquence et les étiologies des HBM parmi les patients adultes ayant bénéficié d'une densitométrie osseuse au CHU de Lille sur une période de 10 ans.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique en double lecture, portant sur l'ensemble des patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une DMO par DXA au CHU de Lille d'avril 2008 à avril 2018. L'HBM était définie par un T et/ou Z-score $\geq +4$ sur au moins 1 site de mesure (rachis lombaire, col fémoral, hanche totale). La fréquence des HBM et la fréquence de leurs étiologies ont été estimées avec intervalle de confiance à 95% (méthode exacte de Clopper-Pearson, intervalle asymétrique).

Résultats : Parmi les 14745 patients ayant eu une DMO au CHU de Lille, 211 avaient un T- et/ou Z-score $\geq +4$ sur au moins l'un des sites de mesure, soit une fréquence de 1,43%. La fréquence des HBM était plus importante chez les hommes et dans les tranches d'âge les plus élevées. Les causes artéfactuelles étaient majoritaires (n=164 soit 3/4 des patients) suivies des causes acquises généralisées (n=33 regroupant ostéodystrophie rénale, métastases osseuses de néoplasies solides, hémopathies mais aussi cirrhose). Parmi les causes génétiques (n=10), 2 patientes avaient un syndrome lipodystrophique tandis que 3 étaient atteints d'une myotonie de Steinert. Enfin, parmi les causes inconnues (n=7), il était retrouvé une hépatopathie chez 4 d'entre eux.

Conclusion : Les HBM sont des entités relativement fréquentes, et peuvent être provoquées par de nombreuses causes, souvent identifiables après un examen attentif des imageries du patient ainsi que de son anamnèse. La réalisation d'autres études sur le sujet (notamment une étude française multicentrique en cours) permettra de confirmer ou d'infirmer certaines étiologies retrouvées dans notre étude jusqu'ici peu ou non décrites.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM
Monsieur le Docteur Georges LION
Madame le Docteur Isabelle LEGROUX-GEROT
Monsieur le Professeur Julien PACCOU